

# 1-Phenethylisoquinolineを原料とするイソキノリン系天然物の全合成

著者	佐藤 嘉生
号	151
発行年	1977
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15114">http://hdl.handle.net/10097/15114</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      さ                      と う                      よ し                      な り  
佐                      藤                      嘉                      生

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      1 5 1                      号

学位授与年月日                      昭和 5 2 年    7    月 1 3 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目                      1 - Phenethylisoquinoline を原料とする  
イソキノリン系天然物の全合成

(主 査)

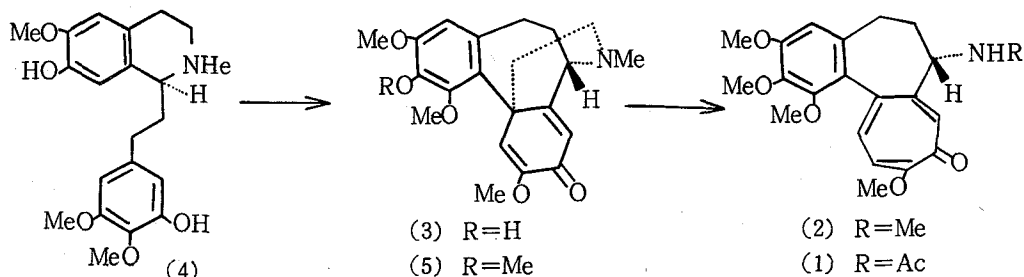
論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 高 野 誠 一

教授 山 中                      宏

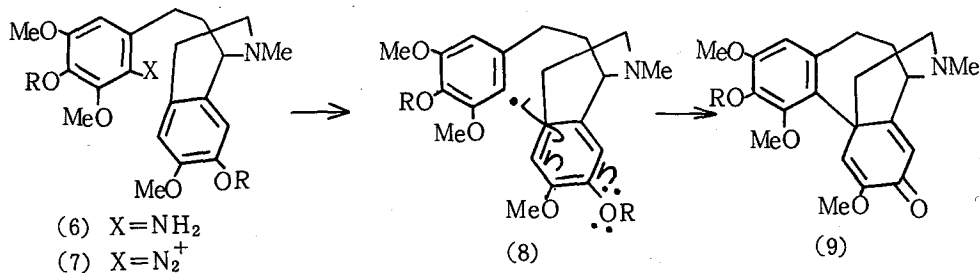
## 論文内容要旨

ユリ科植物 (Liliaceae) の中の数種から colchicine (1) および demecolcine (2) 等の tropolone alkaloid と共に新しく 1-phenethylisoquinoline alkaloid として分類される androcymbine (3) および melanthioidine 等が単離され、さらにこのアルカロイドはケシ科植物 (Papaveraceae) からの 1-benzylisoquinoline alkaloid と対応して現在までのところ次の 6 種に分類されている。すなわち, simple 1-phenethylisoquinoline, homomorphinandienone, bisphenethylisoquinoline, homoproaporphine, homoaporphine および homoerythrina alkaloid などである。

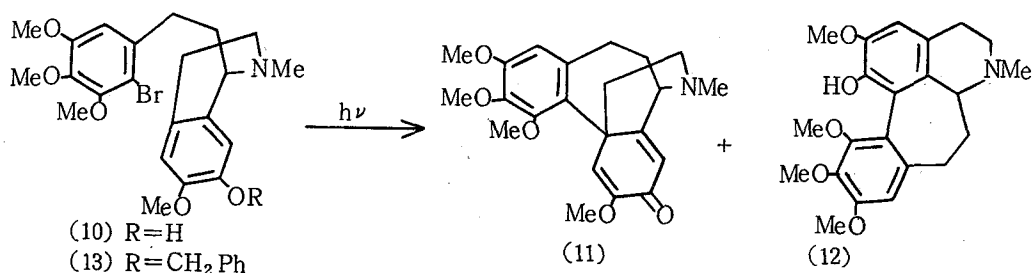
また 1-phenethylisoquinoline および tropolone alkaloid はほとんど常に共存することにより biogenesis における両者の密接な関連が示唆されていた。その後多くの tracer 実験をふまえ, Battersby らは autumnaline (4) の phenol oxidation を経て O-methylandrocymbine (5) が生成し、これが数行程で環拡大して demecolcine (2) さらに colchicine (1) に変換する生合成経路を明らかにした。<sup>1)</sup>



この biogenesis の重要な中間体である O-methylandrocymbine (5) は *Colchicum autumnale* その後 *Androcymbium melanthioides* および *Colchicum cornigerum* より単離され, Battersby らにより androcymbine (3) と共にその構造が推定された。Homomorphinandienone 型化合物の合成法としては, すでに salutaridine および pallidine 等の morphinandienone alkaloid の全合成に用いられた phenol oxidation および Pschorr 反応等が検討されたが, いずれも O-function の一個欠除したモデル化合物のみが合成されたに過ぎなかった。



最近亀谷らは 1-(2-aminophenethyl)isoquinoline (6) をジアゾ化後熱分解に付すことなく、光照射することにより homomorphinandienone 型化合物 (9) の合成を報告している。<sup>2)</sup> すなわちジアゾニウム塩 (7) の光分解で生成した aromatic radical (8) が重要な反応中間体と考えられる。したがって同様な aromatic radical を適当な方法で生成させるならば homomorphinandienone の合成は可能と推定される。このような radical の形成には halogenobenzene および halogenophenol の光照射による例が知られているので、本反応を応用して 1-(2-bromophenethyl)isoquinoline (10) の光照射を検討した。

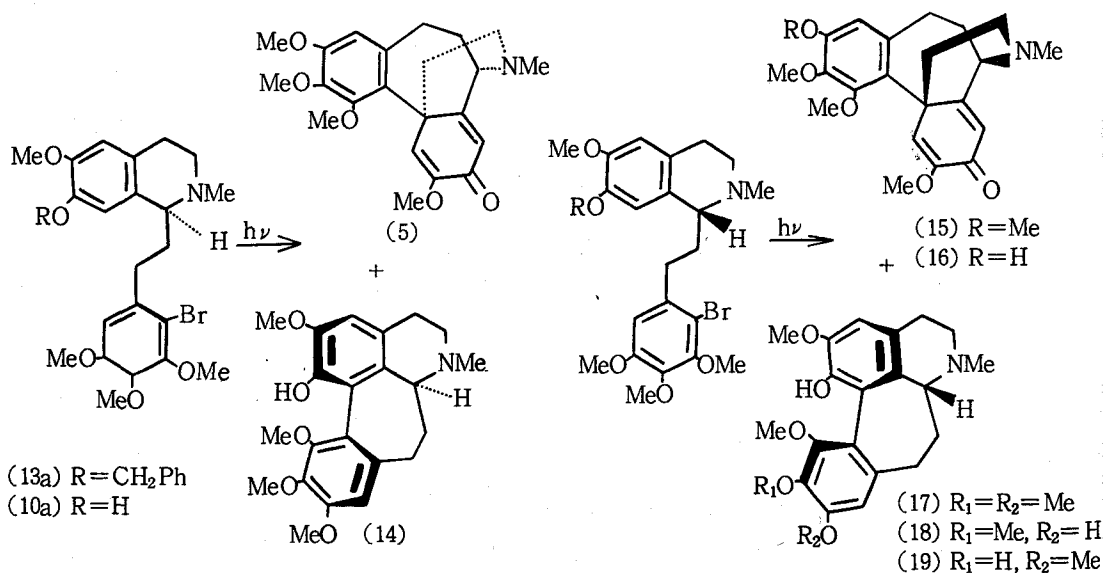


まず 4-benzyloxy-3-methoxyphenethylamine と 2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenylpropionic acid より数行程で得た (10) を pyrex filter を用いて Hanovia 450W 高圧水銀ランプで 7 時間光照射し、mp 154-156° の (±)-O-methylandrocybine (11) および mp 187-188° の (±)-kreysigine (12) を得た。本物質の IR および NMR スペクトルは標品のそれと完全に一致し、それらの構造の正しいことを確認した。<sup>3)</sup> 以上のように photolytic dehydrobromination による (±)-O-methylandrocybine (11) および (±)-kreysigine (12) の全合成に成功すると共に homomorphinandienone および homoaporphine 型化合物の新合成法を開発することができた。

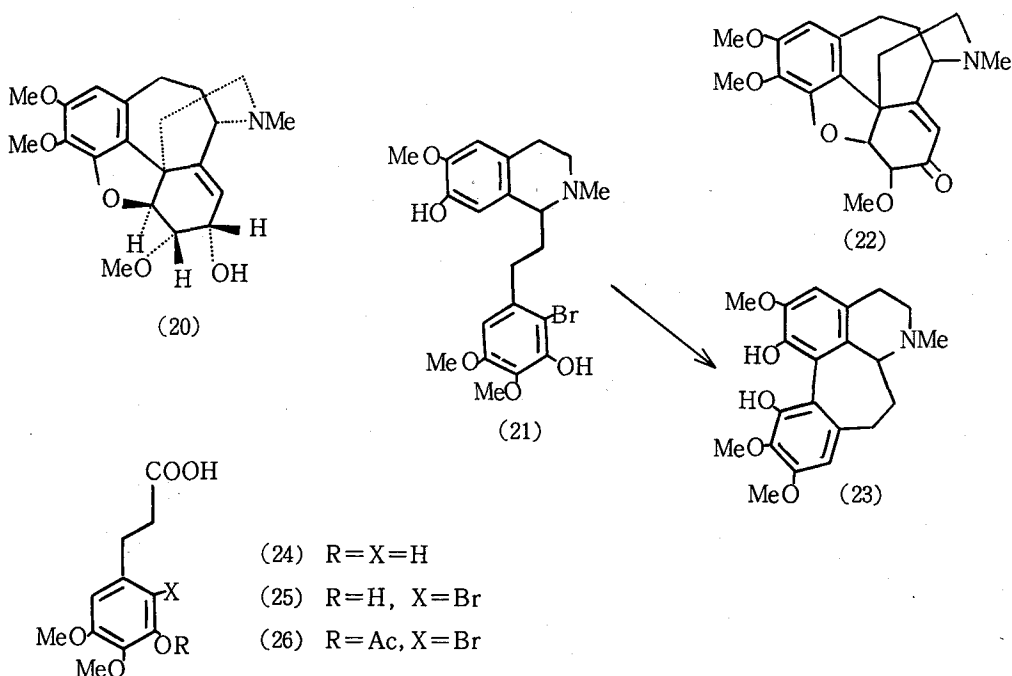
1-Phenethylisoquinoline alkaloid は少なくとも一個の不整炭素を isoquinoline 部分の 1 位に有し、その絶対配位も含めた構造が徐々に明らかにされている。(−)-O-methylandrocybine (5) の絶対配位は液体アンモニア中ナトリウムによる還元的開裂反応の分解生成物である 1-phenethylisoquinoline の ORD 曲線が 278-265 nm に正の Cotton 効果を示すことより、さらに代表的な morphinandienone alkaloid である (+)-(R)-salutaridine の ORD 曲線と互に鏡像関係にあることから (5) は S-configuration と推定している。また *Colchicum cornigerum* より単離された alkaloid CC-10 (16) の絶対配位はその O-メチル化成績体が (5) の enantiomer である (+)-O-methylandrocybine (15) を与えることから R-configuration と推定している。<sup>4)</sup> 一方 homoaporphine alkaloid の絶対配位に関しては Bossi らの詳細な実験があり、R-

configuration を持つ合成品である (–)-multifloramine (19) が天然品の ORD および CD 曲線を含めた全ての spectral data が完全に一致することにより、その絶対配位は R-configuration と決定した。<sup>5)</sup> なお kreysigine は最初 *Kreysigia multiflora* よりラセミ体 (12) として単離され、後に *Colchicum cornigerum* および *Bulbocodium vernum* より光学活性な (–)-kreysigine (17) がみいだされ、左旋性の旋光度および CD 曲線より R-configuration と推定された。

そこで先の photolytic dehydrobromination を利用して光学活性な homomorphinandienone および homoaporphine 型化合物の合成を検討した。すなわち 1-(2-bromophenethyl)isoquinoline (13) を (–) および (+)-di-*p*-toluoyltartrate となして光学分割し、(–)-base は ORD 曲線において 290–245 nm に 2 個の正の Cotton 効果、(+)-base が 2 個の負の Cotton 効果を示した。ところで 1-phenethylisoquinoline 誘導体の絶対配位による ORD 曲線は S-series では 290–245 nm に 2 個の正の Cotton 効果、R-series では 2 個の負の Cotton 効果を示すことが知られている<sup>5)</sup> ので、(–)-(S)-base (13a) および (+)-(R)-base (13b) の絶対配位が決定された。それぞれを脱ベンジル化した後、前述と同様に光照射し (–)-(S)-base (10a) より (–)-O-methylandrocymbine (5) および非天然型 (+)-kreysigine (14) を得、(+)-(R)-base (10b) より alkaloid CC-10 methyl ether (15) および (–)-kreysigine (17) を得た。<sup>6)</sup> 以上のことは合成的にそれぞれのアルカロイドの絶対配位を決定したことになる。

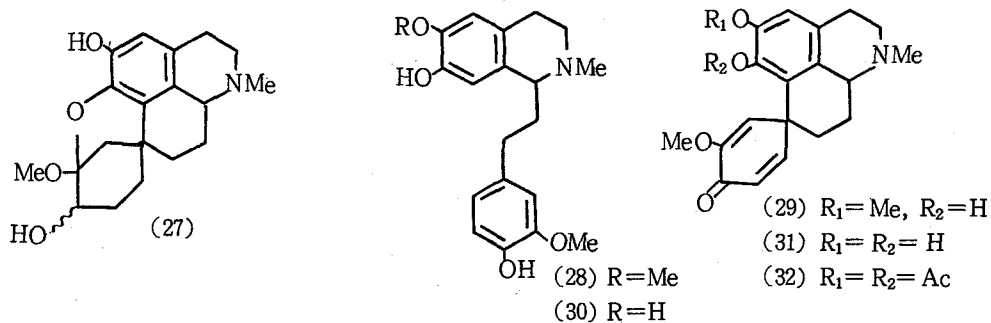


また *Kreysigia multiflora* より単離された (+)-kreysiginine (20) は morphine と同様に酸素橋を有するユニークな構造が X 線解析等により明らかにされている。morphine の biogenesis における酸素橋の形成は salutaridinol が脱水して thebaine が生成する過程であり, reticuline の phenol oxidation 成績体である salutaridine は open-form で存在する。<sup>7)</sup> 一方 O-methyl-belladine の phenol oxidation では七員環形成の歪みにより酸素橋を生成した narwedine が得られる。したがって 1-(2-bromo-3-hydroxyphenethyl) isoquinoline (21) を先と同様の光照射し, kreysiginine 型の酸素橋の形成した化合物 (22) を期待し種々検討した。

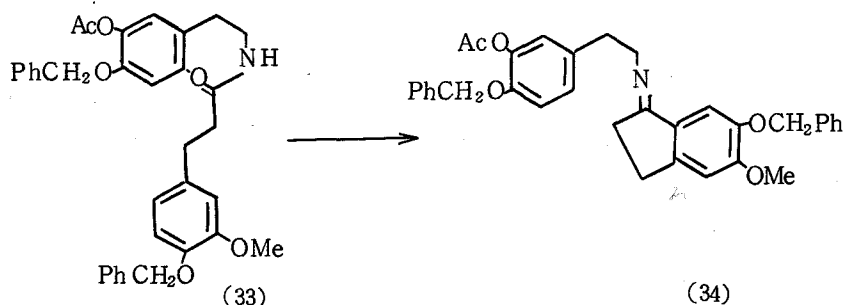


まず 3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenylpropionic acid (24) のブロム化では予想した 2-ブロム体 (25) が得られた。この構造はブロム体 (25) を O-アセチル誘導体 (26) に変換し, 両者の NMR スペクトルにおける核プロトンのシフト値の差より決定した。<sup>8)</sup> しかしこれより数行程で得た 1-(2-bromo-3-hydroxyphenethyl) isoquinoline (21) の光照射では捕捉できるほどの enone 体 (22) は得られず, *Colchicum cornigerum* より単離された alkaloid CC-24 と一致する homopapaverine (23) のみ が得られた。<sup>9)</sup>

Yusupov らによって *Colchicum kesselringii* より kesselringine (27) が単離され, その構造は Šantavý らにより homoproapphine 骨格を有することが推定されている。biogenesis の見地より代表的な homopapaverine である kreysiginone (29) と密接な関連性が推定される。



さらに homoproaporphine 化合物 (31) は kesselringine (27) 合成の重要な中間体であり, triphenolic isoquinoline (30) の塩化第二鉄による phenol oxidation によって homoproaporphine 骨格 (32) を合成した。<sup>10)</sup> なお収率の向上を期待して合成を検討中, amide (33) の Bischler-Napieralski 反応において異常反応成績体として indane 誘導体 (34) が得られ, 別途合成により確認した。<sup>11)</sup>



最後に酵素モデル反応と云えるピリジン-塩化第一銅-酸素錯体による酸化を isoquinoline の phenol oxidation に応用した。生物体内では酸化反応を触媒する酵素が空気中の酸素を利用し効率のよい酸化が穏かに進行している。phenol oxidation に関与する酵素の中で tyrosinase および laccase では銅イオンが分子状酸素の活性化の中心である。アミン中第一銅の存在下, 酸素による酸化反応の例は多く, ピリジン-塩化第一銅-酸素の系は 2, 6-dialkylphenol 等の C-C coupling 反応に応用されている。著者は同様にピリジン中の塩化第一銅に酸素を導入して得られる暗緑色の混液が phenolic isoquinoline 化合物の分子内 coupling に有効な手段を提供することを認めた。すなわち diphenolic isoquinoline (28) をこの混液中で 30 分間処理することにより, (+)-kreysiginone (29) およびその epimer を得た。<sup>12)</sup> 本法はさらに多くの天然物の合成に応用可能であり, 今後この種の反応の発展が期待できる。

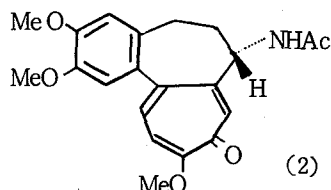
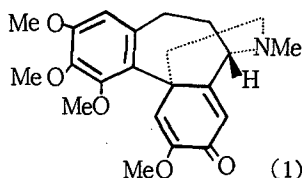
## 引用文献

- 1) A. R. Battersby, R. B. Herbert, E. McDonald, R. Ramage and J. H. Clements, *Chem. Comm.*, **1966**, 603; *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 1741.
- 2) T. Kametani, M. Koizumi and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1792; *J. Org. Chem.*, **36**, 3729 (1971).
- 3) T. Kametani, Y. Satoh, S. Shibuya, M. Koizumi and K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **36**, 3733 (1971).
- 4) A. R. Battersby and R. B. Herbert, *Chem. Comm.*, **1965**, 288.
- 5) A. Brossi, J. O'Brien and S. Teitel, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 678 (1969).
- 6) T. Kametani, Y. Satoh and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 2160.
- 7) D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James and G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 128.
- 8) R. J. Highet and P. F. Highet, *J. Org. Chem.*, **30**, 902 (1965).
- 9) T. Kametani, Y. Satoh and K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **29**, 2027 (1973).
- 10) T. Kametani, Y. Satoh and K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, in press.
- 11) T. Kametani, Y. Satoh and K. Fukumoto, *ibid.*, in press.
- 12) T. Kametani, Y. Satoh, M. Takemura, Y. Ohta, M. Ihara and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **5**, 175 (1976).

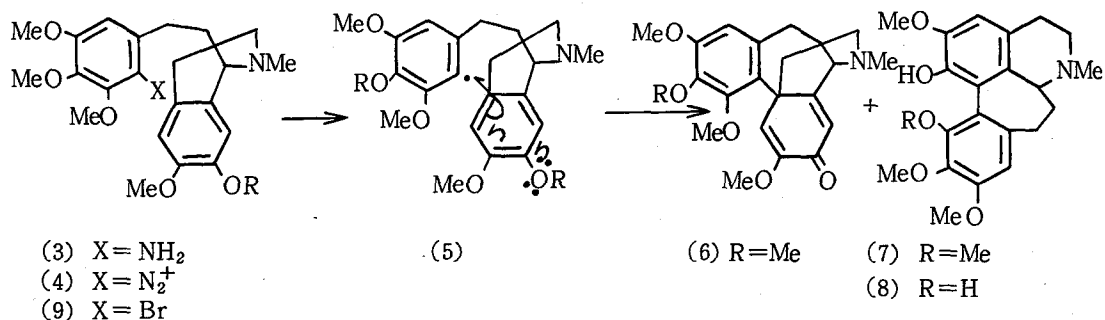


## 審査結果の要旨

ユリ科植物の中に含まれる 1-phenethylisoquinoline alkaloid は比較的新しいアルカロイド群であり、中でも O-methylandrocymbine (1) 等の homomorphinandienone 型化合物は colchicine (2) に代表される tropolone alkaloid の biogenesis において重要な中間物質であり、合成的にも非常に興味ある物質である。



Homomorphinandienone 型化合物は phenol oxidation および Pschorr 反応を用いた場合、モデル化合物の合成にとどまっていたが、最近 1-(2-aminophenethyl)isoquinoline 誘導体 (3) のジアゾニウム塩 (4) を熱分解せず、冷時光照射することにより (6) の合成に成功している。

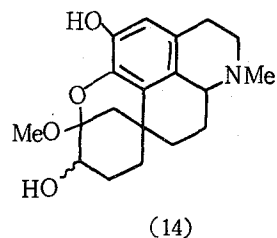
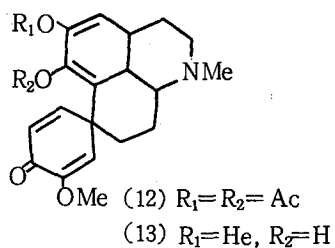
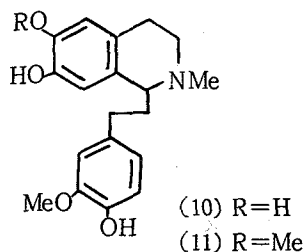


本反応はジアゾニウム塩 (4) の光分解によって生成する aromatic radical (5) が中間体と考えられるので同様のラジカル中間体の生成可能な 1-(2-bromophenethyl)isoquinoline 誘導体 (9) の光照射を検討し、(±)-O-methylandrocymbine (6) および (±)-kreysigine (7) を合成した。さらに同様の diphenolic bromophenethylisoquinoline の光照射により alkaloid CC-24 (8) を合成し、photolytic dehydrobromination による homomorphinandienone および homoaporphine 型化合物の新合成法を開発することができた。

この合成法を応用し、光学活性な 1-(2-bromophenethyl)isoquinoline (S および R-configuration) をそれぞれ光照射して、S-form からは (-)-O-methylandrocymbine (1) と非天然型の (+)-kreysigine が得られ、R-form からは (1) の enantiomer である alkaloid CC-10 の O-メチル体と (-)-kreysigine を得ることにより、homomorphinandienone および

homoaporphine alkaloid の isoquinoline 部分の 1 位の絶対配位を合成的に証明した。

また kesselringine (14) の biogenesis における重要な中間体と考えられる homoaporphine 骨格 (12) を triphenolic isoquinoline 誘導体 (10) の塩化第二鉄による phenol oxidation で合成した。



最後に酵素モデル反応ともいえるピリジン-塩化第一銅-酸素錯体を形成する分子状酸素による酸化反応を diphenolic isoquinoline 誘導体 (11) の phenol oxidation に応用し (+)-kressignone を合成した。本法は従来の phenol oxidation に比し、より biogenetic pattern に類似した合成法として多くの天然物の合成に広い発展が望まれる。

以上の如く本論文は種々の興味ある試薬を用いて数種のイソキノリンアルカロイドの全合成を確立したもので学位論文として価値あるものと認める。